

向精神藥之藥効藥理與 Aging

作者：澁谷健博士

日本東京醫科大學教授

謝明村：△R¹

日本東京醫科大學藥理學

研究教室博士班

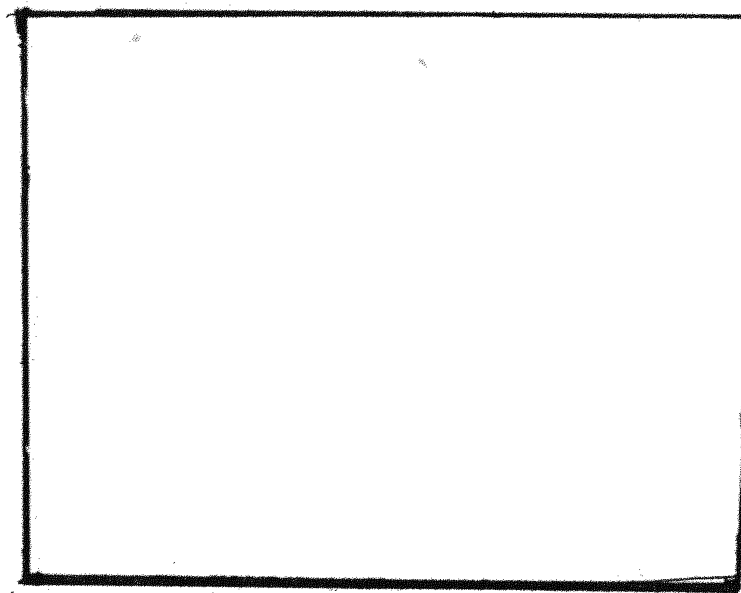


近年來，由於生活水準之提高，公共衛生及醫療保健之發達，而使人類之壽命延長，因而老齡人口隨著增加，然而如何確立以老年者為對象之藥物療法為重要之課題。對於老年者所發生之症狀、疾病，應包含生理的老化及病的老化等。由於老年期特有之心理的背景存在，在心身方面，神經症等方面之神經障礙，與壯年期比較，其罹病率極高(1)。所以對於老年者之精神障礙，如

使用向精神藥時，由於加齡 (aging) 而所引起之老人性變化；即對於老年者之精神及身體特徵等之變化，要充分了解。

本文僅對於老年者，如患有精神障礙，服用一般代表性向精神藥時，以最近之藥理學所見，及其相關之問題，而加以敘述。

對於老年者，由於年齡漸增，而使身體之各種生理機能亦隨著減低。尤其對於神經系，特別是中樞神經系，它為綜合調節身體之生命維持機



是中樞神經系，它為綜合調節身體之生命維持機構，擔當重要之機能，由於老齡期所產生之神經系機能減低，直接的或間接的會影響到全身各部分之生理機能。

由於加齡，會使神經系引起退行變化及使神經傳導之速度減低(2)，味覺、視力、及聽力等之知覺系統機能亦會減低(圖1)。又 Strehler (5) 曾提出報告，神經系以外之其他臟器之機能，如呼吸器系統、心臟及腎臟等器官之機能，亦會隨着加齡而呈直線遞減。

綜合上述，由於加齡，而使全身各種臟器之機能均呈降低，因此藥物之藥理作用及其發現之毒性作用，對老年者之影響，應加以注意。Streicher (6) 曾提出研究報告，以老鼠做實驗，由於加齡，使用鎮靜催眠劑 hexobarbital 時，其睡眠延長作用之持續時間會引起變化(圖2)，其原因為由於藥物感受性之變化，及代謝排泄之遲延等因素，由於加齡而使各種生理機能降低，進而使以維持生命機能為中心之神經系亦隨着引起退行變化。因此使用中樞神經系藥物時，應注意

年齡之問題。

行動藥理學 behavioral pharmacology 包含着神經精神藥理學 neuro-psychopharmacology，係近代被廣泛研究之學科。迄今對於向精神藥之作用機轉，尤其是對精神機能或精神病之發現機轉，尚有許多作用點未被明瞭，僅有部分被了解而已，未能突破現狀。

最近對於許多中樞神經系藥物之作用機轉，

一般推論為對於存在腦內許多 amine，特別是 noradrenal (NA)，dopamine (DA) 等 2 種之 catecholamine (CA)，及 serotonin (5-HT) 之 neurone 介入所產生之作用。

神經組織內之 monoamine (MA) 之檢出法係將腦組織研勻後，以化學方法測定之，本方法係不能使用細胞濃度或 synapse 濃度檢出時使用之，著者之研究室係以化學的測定法兼用組織化學的方法檢出 MA 之含量。來研究室曾以老鼠做實驗，從事於檢討向精神藥所引起之行動變化 (7，



8)，及與腦內 MA 變動之關係 (9,10)，進而了解向精神藥之作用機轉，詳請閱參考著者之研究報告之總論部分 (11)。

強力精神安定藥，phenothiazine 系藥物之 chlorpromazine 及 perphenazine 對於中樞之作用為 CA neurone 係作用於正中隆起及毒斑核；對於 5-HT neurone 係作用於中腦之縫線核領域，均各別引起 MA 螢光之變化，因而會促進腦內 MA turnover 之變化。又 rauwolfia alkaloids 之 reserpine 之作用機轉係直接侵襲腦內 MA 之貯藏

部位，而促進 amine 之游離，使貯藏顆粒之 re-uptake 減退。但著者之觀點為生體內之 CA 可能受 rauwolfia alkaloids 之作用，而使其合成受阻害。因而其作用機轉，今後有進一步研究了解之必要。對於緩和 精神安定藥之 benzodiazepine 系藥物，chlordiazepoxide 及 diazepam，從事於實驗，單獨投與時，對於 CA 螢光不會引起特別之變化，但如有 CA 代謝阻害藥物之存在下併用時，DA, NA 之含量會減少，及於正中隆起、毒斑核，發現會抑制 CA 螢光之消失。由此可見

benzodiazepine 系藥物之對於中樞之作用，係與腦內 MA 之代謝有關。又抗抑制藥，尤其是三環系抗抑制藥，imipramine 及 amitriptyline，一次投與及連續投與實驗時，會發現對 MA 產生差異之影響。如作一次投與實驗時，於正中隆起及毒斑核之 CA 螢光，跟對照群作比較，會發現甚強之螢光；但作連續投與實驗時，其 CA 螢光有減弱之現象。

前述於腦內組織濃度、細胞濃度 MA neuron 之分布狀態，以藥理學的方法，可以了解

其變動之動態；以螢光組織化學的方法也可以檢出。中村等(12)曾提出研究報告，指出中樞神經之老化，從生化學的方法，腦之構成成分及其化學傳達物質等可以了解；即腦內 MA 量由於加齡而引起之變動等作了詳細之研究。今後從事於中樞神經系之老化之生勿學的病因之研究，以了解內精神藥之作用機轉；及精神藥理學對於 MA 之相關作用等之研究，為藥理學上重要之課題。

作用於中樞神經系之藥物，其療效受年齡差之影響甚大，尤其對高齡者使用抑制性作用藥物時，會發現甚強烈的影響。老年者使用一般藥物，與一般青壯年者作比較，會發現很多之副作用，特別是服用向精神藥時，會發現多種之副作用及重篤性副作用；如意識障礙、錐體外路症狀、運動失調、弛緩、體溫下降、血壓下降、血液障礙、色素沈着、黃疸、運動困難 dyskinesia、便秘、尿閉等。因此使用時應加以注意。還有一般投藥量之問題，因投與量決定於藥物之吸收、血中濃

度、臟器內濃度、代謝、排泄等各種因素。因此老年者必須接受現代醫藥教育，具備有一般醫藥之常識。

於表1原各種向精神藥之分類，老年者使用向精神藥時，應考慮不同於一般青壯年。以下係對於代表性向精神藥之特性加以簡述：

(1)強力精神安定藥 major tranquilizer (神經遮斷藥 neuroleptics)：

本類與緩和精神安定藥及抗抑制藥作比較，其使用之次數(頻度)較少。本類係對頑固性不

眠、興奮、妄想及幻覺等之諸精神症狀，為代表性之治療藥，尤其是明顯之精神疾患者，可以考慮使用本劑。本類常被使用之藥物為 phenothiazine 系藥物之 chlorpromazine 及 levomepromazine；butyrophenone 系藥物之 haloperidol 等。

使用本類藥物後，其顯着性之副作用為最先引起錐體外路症狀、傾眠、起立不能等副作用，因此老年者如適用本類藥物治療時，最大之問題點為考慮其副作用。又 phenothiazine 系藥物之副作用可以參考 Grad (13) 及 Fowler (14) 最近之研究報告。

(2)緩和精神安定藥 minor tranquilizer 報告。

(2)緩和精神安定藥 minor tranquilizer (抗不安藥 antianxiety drugs)：

本類為老年者由於心身症、神經症及其他精神症隨伴之疾患等，為最常被使用之藥物。尤其對於情動障礙所引起之不安、緊張、焦躁、抑鬱症狀、自律神經症狀及神經症等諸症狀時適用之。以前為常使用 meprobamate，現為 chlordiazepoxide、oxazepam、oxazolam 等等之 benzodiazepine 系藥物最優先被使用。又 benzodiazepine 系藥物群中，nitrazepam 及 flurazepam 為適用於催眠鎮靜藥 barbiturates 等之代用品。老年者由於對 barbiturates 之排泄機能減少，而呈現蓄積作用及中毒現象等，因此老年者使用時應加以注意。其實其副作用及注意點尚有甚多，如筋弛緩作用、嗜眠症狀，及精神依存性等。

(3)抗抑制藥 antidepressants：

近年來，由於罹患憂鬱病患者有顯著增加之趨勢，老年期者亦不例外，但老年者常見者為非定型者為多，患病時間較長，且會有常再患之傾向，完全痊癒者甚少。常被使用之抗抑制藥為三環系抗抑制藥之 imipramine，amitriptyline 等一般代表性藥物。又如有併發特別性不安、焦躁等激烈症狀，及顯着之妄想等症狀時，可以與緩和及精神安定藥、強力精神安定藥等合併使用之。又其他常被頻用之三環系抗抑制藥尚有 trimipramine，nortriptyline 等。本類之副作用為具有 anticholine 作用，故應注意之，其他尚有心臟障礙、血壓調節能減低、起立性低血壓(13)、不整脈(14)、口渴、排尿障礙等。又應注意，

本類藥物易出現幻覺、不安、興奮等之精神症狀

上述由於加齡而隨伴神經系之機能減低，而導致生命維持機構之統合調節機能減低。因此關於中樞神經系統，老年者使用藥物時，因其對導物感受性之變化及代謝排泄之遲延等，使用時要特別加以注意。尤其對於安全性症加以考慮之處為，向精神藥之一般藥理作用，及發現中毒作用

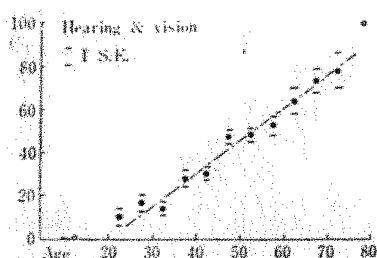


圖1：人之聽力及視力障礙之發現率與年齡之變化推移 (Webster (4) 1974)

時，應如何處置其對策。因此從動物至人；或由於從人至動物之 feedback，為今後研究之趨勢。

老年者之精神障礙，由於器質、心理、環境等外在因素，及其他有關因素所引起者為多，故應加以治療。又向精神藥之適用範圍很廣泛，不能輕意加以使用，本文之目的為喚起使用向精神藥時應加以注意。(註：本文以日文發表於 Geriatric Medicine vol 17, No 2, 1979)。

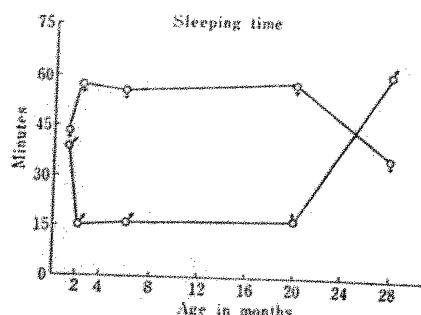


圖2：老鼠由於加齡 hexobarbital 對睡眠時間之變化推移 (Streicher (6) 1955)

壹、強力精神安定藥 major tranquilizer, 神經抑制藥 neuroleptics

- 1) phenothiazine 衍生物 (chlorpromazine, acetylpromazine, levomepromazine, metoxypromazine, prochlorperazine, perphenazine, thioridazine, trifluoperazine, promethazine)
- 2) rauwolfia alkaloids (reserpine)
- 3) benzoquinolizine (tetrabenazine)
- 4) butyrophenone 衍生物 (haloperidol)
- 5) lithium

貳、緩和精神安定藥 minor tranquilizer

- 1) propandiol dicarbamate (meprobamate)
- 2) benzodiazepine 衍生物 (chlordiazepoxide, diazepam, nitrazepam, oxazepam)
- 3) 其他抗不安藥 (azacyclonol, benactyzine, ectylurea)

參、抗抑鬱藥 antidepressant drugs

- 1) 精神與興奮藥 psychostimulant (amphetamine, piperadrol, methylphenidate)
- 2) 感情調整藥 thymoleptics
 - i) dibenzazepine (imipramine)
 - ii) dibenzocycloheptadine (amitriptyline)
- 3) thymerehetics
- 4) MAO inhibitor